



Eficacia y seguridad entre diferentes dosis de nitazoxanida + subcitrato de bismuto + lansoprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*

José Luis Sanjurjo G,* Jorge Pérez Manauta,* Hilda Hidalgo L,** Alberto Geyne***

RESUMEN

Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, abierto, experimental de asignación aleatoria. Se estudiaron pacientes mediante endoscopia y prueba rápida de ureasa para infección activa por *Helicobacter pylori*, causante de dispepsia ulcerativa o no. Se distribuyeron en tres grupos. El grupo I, recibió nitazoxanida 1 g + subcitrato de bismuto 240 mg más 30 mg de lansoprazol cada 12 horas por siete días. El grupo II recibió nitazoxanida 500 mg más subcitrato de bismuto 120 mg más 30 mg de lansoprazol cada 12 horas durante 14 días. El grupo III recibió nitazoxanida 1 g + subcitrato de bismuto 240 mg más 30 mg de lansoprazol cada 12 horas por 14 días. Los pacientes fueron evaluados a los 14 días y a las seis semanas mediante prueba de aliento con carbono 14, para sustentar cura bacteriológica. El grupo I incluyó 29 sujetos, hubo erradicación de *H. pylori* en el 41.37%. El grupo II lo conformaron 28 sujetos, registrándose erradicación en el 75%. El grupo III incluyó 29 pacientes, entre los cuales se registro erradicación en el 83%. El diagnóstico más frecuente en los tres grupos fue gastritis, entre éstos casos se alcanzó 86% de erradicación, y duodenitis, 83% de erradicación. La úlcera péptica más frecuente fue la duodenal y luego la gástrica; en el grupo II se alcanzó un 100% de erradicación. Los efectos colaterales (dolor epigástrico, náusea, coluria y cefalea) fueron mínimos y no obligaron a suspender el tratamiento. Se concluye que nitazoxanida más subcitrato de bismuto más lansoprazol tiene alta tasa de erradicación (87%); es seguro, bien tolerado y muestra eficacia en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica asociada a infección por *Helicobacter pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, nitazoxanida, dispepsia.

ABSTRACT

The efficacy and safety of nitazoxanide + bismuth subcitrate (SCBi) + lansoprazole, in the treatment of 90 episodes of dyspepsia, ulcerative and non ulcerative due to *Helicobacter pylori* infection, were studied. Patients were treated orally with nitazoxanide 1,000 mg + SBCi 240 mg + lansoprazole 30 mg BID during 7 days (Group 1, n = 29); nitazoxanide 500 mg + SBCi 120 mg + lanzoprazole 30 mg BID during 14 days, (Group II, n = 28); and nitazoxanide 1000 mg + SBCi 240 mg + lansoprazole 30 mg BID during 14 days (Group III, n = 29). The diagnosis of patients at the start of the therapy was done by endoscopy, and CLO test, for identification of *H. pylori*. In 12 of the 29 patients of the Group I, *H. pylori* was eradicated (41.37%), in the remaining 17 there were clinical improvement. In the Group II, 21 of the 28 patients (75%) had *H. pylori* eradication, 7 patients showed clinical improvement. In 25 of the 29 patients (83%) *H. pylori* was eradicated and clinical improvement was assessment in 5. The most common diagnosis was gastritis (86% of *H. pylori* eradication) follow by duodenitis 83% of *H. pylori* eradication and peptic ulcer (100% of *H. pylori* eradication in duodenal ulcer in the group 2). There were not serious adverse effects. The most common were nausea, headache, yellow color of the urine and epigastric pain. Those results support the usefulness, efficacy and safety of nitazoxanide + bismuth subcitrate + lansoprazole, in the treatment of *Helicobacter pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, nitazoxanide, dyspepsia.

* Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México.

** Servicio de Infectología, Hospital General de México, Secretaría de Salud.

*** Laboratorios Columbia.

INTRODUCCIÓN

La nitazoxanida es la [2-(acetolyloxi)-N-(5-nitro 2-tiazolil) benzamida-], un derivado del 5nitrotiazol, sintetizado por primera vez por Rossignol (Rossignol y Cavier, 1976).

Los estudios *in vitro* mostraron efectividad contra protozoarios a concentraciones mínimas de 0.5 a 1.21 µg/mL para inhibir el 100% de los parásitos después de 24 horas.

La nitazoxanida administrada a 7.5 mg/kg dos veces al día durante tres días consecutivos se encontró altamente eficaz contra helmintos y protozoarios, especialmente efectiva en el tratamiento de criptosporidiosis, isosporidiosis, amibiasis y giardiasis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹

Estudios de acción de nitazoxanida contra *Helicobacter pylori*: Los estudios microbiológicos contra bacterias aeróbicas como *H. pylori*, *C. jejuni*, *E. coli* y *S. aureus*, realizado por Mégraud F, demostraron que nitazoxanida es activa *in vitro* contra esas bacterias con CMI 90s de 0.25 a 4 mg/L especialmente en cepas metronidazol resistentes de *H. Pylori*. Nitazoxanida no ha mostrado resistencia cruzada con metronidazol. Su metabolito -tizoxanida- tiene la misma efectividad.²

En 1997, Samir M. Kabil, en la Universidad de Zagazig, Benha, Egipto, registró eficacia de la nitazoxanida en la erradicación de *H. pylori*, de más del 80%.

En el Hospital Español en México D.F., el Dr. José Luis Sanjurjo evaluó, en 90 pacientes, la eficacia de nitazoxanida 500 mg dos veces al día durante 14 días, con 75% de erradicación, y del 83% cuando se asocia a lansoprazol.

Dado que los consensos nacional e internacional determinan que para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* se debe incluir por lo menos dos antimicrobianos debido a la rápida resistencia que desarrolla la bacteria, se eligió al subcitato de bismuto, ya que tiene condiciones farmacodinámicas semejantes a nitazoxanida y puede sinergizar con ella.³

En el presente estudio, se propuso estudiar la eficacia en la erradicación de *Helicobacter pylori* cuando se sinergiza con subcitato de bismuto y se agrega un inhibidor de la bomba de protones, como el lansoprazol, en pacientes con dispepsia (ulcerativa y no ulcerativa). Además se observó el tipo de lesiones endoscópicamente demostrables atribuibles a *H. pylori*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, longitudinal, abierto, experimental de asignación aleatoria, para evaluar la eficacia y seguridad de nitazoxanida más subcitato de bismuto más lansoprazol, en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Se estudiaron pacientes de la Clínica de Gastroenterología del Hospital Español de México, aprobado por el Comité de Ética del Hospital Español, y con carta de consentimiento firmada por cada uno de los pacientes, conforme la declaración de Helsinki.

Los pacientes se incluyeron con diagnóstico de dispepsia ulcerativa o no ulcerativa, imputable a infección por *Helicobacter pylori*. El diagnóstico se realizó por endoscopia y prueba rápida de la ureasa. En este estudio, se eliminaron pacientes menores de 18 años, mujeres embarazadas o lactando, sujetos con historia de alergia a los 5 nitroimidazoles y a las sales de bismuto, o que hubieran recibido antibioticoterapia siete días antes del inicio del estudio.

Los pacientes que cubrieron los criterios de inclusión fueron distribuidos aleatoriamente e incluidos en uno de tres grupos de tratamiento.

Grupo I. Los sujetos recibieron 1,000 mg de nitazoxanida + 240 mg de subcitato de bismuto + 30 mg de lansoprazol, dos veces al día por siete días.

Grupo II. Los enfermos recibieron 500 mg de nitazoxanida + 120 mg de subcitato de bismuto, + 30 mg de lansoprazol, dos veces al día por 14 días.

Grupo III. Los pacientes recibieron 1,000 mg de nitazoxanida + 240 mg de subcitato de bismuto, + 30 mg de lansoprazol, dos veces al día por 14 días.

Controles. Todos los pacientes fueron revisados a los siete y a los 14 días para verificar cumplimiento del tratamiento.

A las seis semanas de iniciado el tratamiento, se realizó prueba de aliento con carbono 14 para identificar la presencia o no de *Helicobacter pylori* y sustentar la erradicación.

Análisis estadístico. Se aplicó la prueba exacta de Fisher con ajuste de Bonferroni para comparaciones, intergrupales, múltiples.

RESULTADOS

En el grupo 1 se incluyeron 29 pacientes, 16 hombres y 13 mujeres. Los diagnósticos que se realizaron por endoscopia y prueba rápida de ureasa fueron como sigue: Gastritis, 72%; duode-

nitis, 10%; úlcera gástrica, 7% y úlcera duodenal, 10%. En este grupo, el porcentaje de erradicación más alto fue en duodenitis con 67%. El total de pacientes con prueba de aliento negativa fue de 12/29 (41.37%).

El grupo II incluyó a 28 pacientes, 14 hombres y 14 mujeres. Los diagnósticos comprobados por endoscopia y prueba rápida de ureasa fueron los siguientes: Gastritis, 82%; úlcera gástrica, 4% y úlcera duodenal, 14%. No hubo casos de duodenitis en este grupo. El porcentaje más alto de erradicación fue en úlcera gástrica con un 100%. El total fue de 21 pacientes (75%) con erradicación de *H. pylori* comprobada por prueba de aliento, negativa.

En el grupo III se incluyeron 29 pacientes, 19 hombres y 10 mujeres, en los cuales se demostraron por endoscopia y prueba rápida de ureasa, los siguientes diagnósticos:

Gastritis, 79%; duodenitis, 21%; úlcera duodenal, 13%. En este grupo no hubo casos de úlcera gástrica. El padecimiento con más alta erradicación de *H. pylori* comprobada por prueba de aliento fue en gastritis (87%) seguida de duodenitis (83%). El total de pacientes con erradicación comprobada de *H. pylori*, fue de 24 (83%)

Efectos colaterales

En todos los casos en que se presentaron efectos colaterales, éstos fueron mínimos y no obligaron a suspender el tratamiento en ninguno de ellos. Los más frecuentes fueron: coluria, náusea, cefalea y dolor epigástrico.

El resultado del análisis estadístico fue el siguiente:

Grupo	<i>n</i>	Media	Desviación estándar		<i>p</i> < 0.05
I	29	.41	.50	I vs III	Sí
II	28	.75	.44	III vs II	No
III	29	.83	.38	II vs I	Sí

p = 0.001

DISCUSIÓN

Warren y Marshall describen en 1989 al *H. Pylori* como agente causal de enfermedad ulcerativa duodenal.

También se prestó atención al hecho de que los antagonistas de los receptores H2, tan efectivos en la mejoría sintomática y la cicatrización de la úlcera

péptica, fallaban en la prevención de las recaídas de la enfermedad, lo mismo que en las dispepsias no ulcerativas.³

H. pylori es difícil de erradicar y es necesario cuando menos de dos a tres antimicrobianos para obtener una terapéutica exitosa. De los tratamientos disponibles, ninguno erradica al germe en el 100% de los casos y sí aumenta el riesgo en dos posibilidades: La resistencia bacteriana y los efectos colaterales.⁴

Se han realizado estudios tendientes a demostrar la efectividad terapéutica del bismuto por Martín, y posteriormente los trabajos para dilucidar la actividad de *H. pylori* y sobre todo la respuesta bacteriológica a los diferentes antimicrobianos utilizados en la terapéutica, ya fuera sola o combinada.^{3,4}

DH Laumoliatte y colaboradores iniciaron la triple terapia con antibióticos (claritromicina y/o amoxicilina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y lanzoprazol) e imidazol (metronidazol o tinidazol), la cual actualmente es la más aceptada. Otros estudios realizados por Logan y asociados, así como por O'Morain y su grupo, demostraron la efectividad de las combinaciones de claritromicina y omeprazol vs omeprazol solo, recalando el alto índice de recaídas (53 al 76%) de los pacientes sin antimicrobianos.³

Nitazoxanida actúa sobre *H. pylori*, formando un radical tóxico que daña, pero no fracciona, al ADN. Esto limita la posibilidad de resistencia. Tiene dos vías de acción, la intraluminal (*in situ*) y la que es secretada desde la sangre al jugo gástrico. No requiere aumentar el pH como amoxicilina y, al igual que el bismuto, que también tiene acción local, lisa la bacteria y origina un barrido de la misma.^{2,6,7}

Como se había demostrado en estudios anteriores, nitazoxanida a dosis de 500 mg dos veces al día por 14 días pudo erradicar *H. pylori*, por sí sola, en el 75% de los casos.

Cuando se asocia a subcitrato de bismuto y a un inhibidor de la bomba de protones, la tasa de erradicación se eleva significativamente hasta un rango de entre 83% a 87%.

Se concluye también que la enfermedad con mayor prevalencia en la población de los tres grupos estudiados fue la gastritis, seguida de duodenitis y de úlcera péptica, datos semejantes a los documentados en la literatura.

El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre el grupo II y el grupo III, por lo que se concluye que ambas dosis son altamente efectivas en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*.

En conclusión, de acuerdo con nuestra experiencia, el tratamiento con nitazoxanida + subcitrato de bismuto, asociada a un inhibidor de la bomba de protones como el lansoprazol, es altamente efectiva en la erradicación de *Helicobacter pylori*; prácticamente no ocasiona efectos colaterales, es bien tolerado, confiable y constituye una opción más en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica asociada a *Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossignol JF, Cavier R. *New derivates of 2-benzamido-5-nitrothiazoles*. United States Patent No 3, 1976; 950 351 13.
2. Dubreuil L, Houcke Y, De la Tribonniere X, Mouton Y, Rossignol JF. *In vitro evaluation of nitazoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organism*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* (SFP) 1996.
3. Graham-David. *Helicobacter today, VII Workshop on Helicobacter pylori, Houston Texas*, issue one, 1994.
4. Mandell Douglas Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. USA: Churchill, Livingstone 1995; 2: (251) 2395-2404. 2: (265) 2525-2531.
5. Euzaby J, Prom Tep S, Rossignol JF. *Experimentation des propriétés antihelminthiques de la nitazoxanide chez le chien, le chat et les ovins*. *Revue de Medicine Veterinaire* 1980; 131: 687-696.
6. Murray RP, Baron JE. *Manual of clinical microbiology*. Section IX. Parasitology. Volume Editor Pfaller M. Fritsche T Section Editor. USA: American Society of Microbiology Press, 1995.
7. Rossignol JF, Maisonneuve H, Cho YW. *Nitroimidazoles in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amebiasis*. *Internat J Clin Pharmacol Ther* 1984; 22: 6372.

Dirección para correspondencia:

José Luis Sanjurjo G
Av. Ejército Nacional 613
Col. Granada
México, D.F.